

EUROPEAN PATENT OFFICE

Patent Abstracts of Japa

PUBLICATION NUMBER : 01018440

PUBLICATION DATE : 23-01-89

APPLICATION DATE : 10-07-87

APPLICATION NUMBER : 62173464

APPLICANT : DAINIPPON PHARMACEUT CO LTD:

INVENTOR : IMAZATO TAKESHI;

INT.CL. : B01J 13/02 A01N 25/28 A23D 5/00 A23L 1/00 A23P 1/04 A61K 9/50

TITLE : MICRO-CAPSULE

ABSTRACT : PURPOSE: To make elution of a core substance quickly and mask unpleasant taste or the like by coating a wall membrane composed of chitosan and polyanionic polysaccharides on a core substance containing a substance hardly soluble in water and forming a micro-capsule.

CONSTITUTION: Chitosan or its added acid salt is dissolved in water to which acid may be dissolved or preferably in water in which acid is dissolved, a core substance containing the substance hardly soluble in water is dispersed therein. Further, water solution of polyanionic polysaccharide is added, and while the suspension thus prepared is stirred, its pH is regulated to 2-4 to form a coacervate. Then, a micro-capsule is formed by adding water and separated. The measured viscosity of 0.5%(W/V) chitosan/0.5%(V/V) aqueous solution of acetic acid left at 20°C for 3hr by a rotating type viscometer should be preferably 2,000cP/sec or less in chitosan.

COPYRIGHT: (C) JPO

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報(A) 昭64-18440

⑫ Int. Cl.

識別記号

序内整理番号

⑬ 公開 昭和64年(1989)1月23日

B 01 J 13/02
A 01 N 25/28
A 23 D 5/00
A 23 L 1/00
A 23 P 1/04
A 61 K 9/50
B 01 J 13/02

L-8317-4G
7215-4H
D-7823-4B
C-7235-4B
6840-4B
G-6742-4C
G-8317-4G

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 マイクロカプセル

⑮ 特 願 昭62-173464

⑯ 出 願 昭62(1987)7月10日

⑰ 発 明 者 牧 田 浩 和

奈良県奈良市右京5丁目5番地4

⑱ 発 明 者 松 村 幸 子

大阪府大阪市阿倍野区帝塚山1丁目10番8号

⑲ 発 明 者 今 里 雄

大阪府豊中市新千里東町2丁目5番

⑳ 出 願 人 大日本製薬株式会社

大阪府大阪市東区道修町3丁目25番地

㉑ 代 理 人 弁理士 小島 一晃

明 細 書

1 発明の名称

マイクロカプセル

2 特許請求の範囲

(1) 水難溶性物質を含む芯物質上にキトサンとポリアニオン性多糖類とからなる壁殻を有するマイクロカプセル。

(2) 20℃において3時間放置した0.5% (w/v) キトサン/0.5% (v/v) 酢酸水溶液の20℃における粘度を固形式粘度計により測定するとき、キトサンが2000センチ ボアーズ/秒以下の粘度を有するものである特許請求の範囲第1項記載のマイクロカプセル。

(3) 第2項と同様にして粘度を測定するとき、キトサンが1500センチ ボアーズ/秒以下の粘度を有するものである特許請求の範囲第2項記載のマイクロカプセル。

(4) 第2項と同様にして粘度を測定するとき、キトサンが200センチ ボアーズ/秒以下の粘度を有するものである特許請求の範囲第2項記

載のマイクロカプセル。

(5) 第2項と同様にして粘度を測定するとき、キトサンが15~30センチ ボアーズ/秒の粘度を有するものである特許請求の範囲第2項記載のマイクロカプセル。

(6) ポリアニオン性多糖類がアラビアガムである特許請求の範囲第1項記載のマイクロカプセル。

(7) 固合コアセルベーション法により製造される特許請求の範囲第1項記載のマイクロカプセル。

(8) 有膜層を用いない固合コアセルベーション法により製造される特許請求の範囲第7項記載のマイクロカプセル。

(9) ポリアニオン性多糖類としてアラビアガムを用いる固合コアセルベーション法により製造される特許請求の範囲第7項記載のマイクロカプセル。

(10) キトサンとアラビアガムの重量比が1:2.5~25の範囲である特許請求の範囲第7または9項記載のマイクロカプセル。

- 60 キトサンとアラビアガムの重量比が1:3～17の範囲である特許請求の範囲第7または8項記述のマイクロカプセル。
- 62 キトサンとアラビアガムの重量比が1:4～19の範囲である特許請求の範囲第7または9項記述のマイクロカプセル。
- 63 水難溶性物質が薬剤である特許請求の範囲第1～12項の内のいずれか1項記述のマイクロカプセル。
- 64 水難溶性物質が粉末状または液状である特許請求の範囲第1～13項の内のいずれか1項記述のマイクロカプセル。
- 69 その表面に細孔を有する特許請求の範囲第1～14項の内のいずれか1項記述のマイクロカプセル。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用性

本発明は、キトサン(chitosan)とポリアニオン性多量類からなる壁殻を有するマイクロカプセルに関する。

ない。

また、後述するように本発明のマイクロカプセルの壁殻材料の一つは、アラビアガムを代表例とするポリアニオン性多量類である。アラビアガムは、医薬製剤の分野では結合剤や増進剤として汎用されている。更に、アラビアガムはゼラチンと共にマイクロカプセルを形成することが知られている。しかし、壁殻がアラビアガムとキトサンからなるマイクロカプセルは知られていない。

解決すべき問題点

一般にマイクロカプセル化すると芯物質の放出は遅くなる。例えば、特公同42-528、同44-11389、同50-30138などに報告されているエチルセルローズを壁殻とするマイクロカプセルは、その薬性試験が均一でめづからであり、多くの場合、放出が望まれる環境下においても芯物質の放出が抑制され、芯物質の作用効果がい分發揮できない。このようなエチルセルローズを壁殻とするマイクロカプセルに速放性を持たせるには、例えばエチルセルローズ壁殻中に炭酸塩を含有せしめる(特開昭

57-150012)などの特別な工夫を必要とする。その面には細孔を有し、医薬製剤や食物薬、食品、化粧品などの分野、特に医薬製剤の分野で有用である。

従来技術

キトサンは、エビやカニの加甲殻類の外殻成分であるキタンの脱アセチル化物であり、[(1→4)-2-アミノ-2-デオキシ-β-D-グルカン]を構成成分とする多糖類である。キトサンは遊離のアミノ基を有し、水に可溶性の難付加塩を形成する。現在、キトサンは主に水処理用のカチオン系凝集剤、特に活性汚泥の凝集剤として用いられている。医薬製剤の分野において、キトサンは例えば徐放剤のビヒクルとして[Chen, Phara. Bull., 30, (11), 4213 (1982)]、あるいはポリリン酸ナトリウムとの複合体の形で徐放性剤の壁殻剤として[Chen, Phara. Bull., 33, (6), 2468 (1985)]用いられている。なお、壁殻がキトサンとポリリン酸ナトリウムであるマイクロカプセルは、複合コアセルベーション法によって製造でき

57-150012)などの特別な工夫を必要とする。

本発明者らは種々検討した結果、本発明のマイクロカプセルは、意外にもその表面に細孔を有し、特別な工夫をせずとも芯物質の放出が抑制されず、不快な味のマスキングや液状物質の粉末化などを可能にすることを見出し、本発明を完成した。

本発明の構成

本発明は水難溶性物質を含む芯物質上にキトサンとポリアニオン性多量類とからなる壁殻を有するマイクロカプセルに関する。

ここにおける水難溶性物質は、芯物質の速やかな放出、不快な味のマスキング、表面保護、他剤との配合安定性の防止、液状物質の粉末化などの目的でマイクロカプセル化が要請されている物質であって、水に難溶性のものであれば、粉末状であってもよい液状であってもよい。このような物質の好ましい例としては、ソニチドやエリスロマイシン、ステアロート、スピロラクトンなどの粉末状薬剤やビタミンE、パルブロン、トウモロコシ油などの液状(油)物質が挙げられる。

芯物質は、これらの水膨潤性物質そのものであるが、トウモロコシデンプンや珪酸セルロースのような水膨潤性成分を更に含有していてもよい。

本発明のマイクロカプセルの壁殻成分の一つであるキトサンは、遊離塩基またはその鹽付加塩の形で用いられるが、好ましくは遊離塩基の形で用いられるのがよい。キトサンの鹽付加塩としては、塩酸や硝酸のような無機酸；クエン酸、シ－グルタミン酸、アスコルビン酸、コハク酸、炭石酸のような有機酸などの酸から形成されるものが挙げられる。そのうちでもクエン酸塩やアスコルビン酸塩が好ましく用いられる。なお、硫酸やリン酸はキトサンとの塩形成性に問題があり、またその酢塩塩の使用はマイクロカプセル化に問題があることがある。

キトサンの分子量は一定ではない。キトサン水溶液の粘度は、その分子量の大小によって変化する。本明細書ではキトサンの規格は粘度(センチポアーズ/秒；cP・s)で表すことにする。ここにおける粘度は、20℃において3時間放置した

0.5% (w/v) キトサン/0.5% (v/v) 酢酸水溶液について、同粘度で同形式粘度計(Brookfield 型)により測定するものとする。本発明では、一般的には2000 cP・s以下、通常は1500 cP・s以下、好ましくは200 cP・s以下、特に好ましくは15~30 cP・sのキトサンが用いられる。なお、2000 cP・s以上のキトサンは、成膜性に問題がある。しかし、2000 cP・s以上のキトサンであっても、その水溶液は時間の経過とともに低粘度化することもあるので、このような低粘度化されたキトサンも使用できる。

本発明の他の壁殻成分であるポリアニオン性多糖類の例としては、例えばアラビアガムが挙げられる。

本発明のマイクロカプセルは、例えば有機溶媒を用いない複合コアセルベーション法により製造することができる。すなわち本発明のマイクロカプセルは、酸を溶解していてもよい水(好ましくは酸を溶解した水)にキトサンまたはその鹽付加塩を溶解し、これに水膨潤性物質を含む芯物質を

分散し、更にポリアニオン性多糖類の水溶液を追加し、得られる懸濁液に攪拌しながらそのpHを2~4、好ましくは2.5~3.5に調整してコアセルベートを形成させ、次に水を加えてマイクロカプセルを生じさせ、これを分離することにより製造である。ここにおける酸としては、キトサンの鹽付加塩について説明したのと同様な酸が挙げられ、特にクエン酸やアスコルビン酸が好ましい。酸濃度は酸の種類によって変動するが、通常1~20% (w/v) である。キトサン水溶液の濃度は、通常0.05~3% (w/v) であり、好ましくは0.5~2% (w/v) である。また、アニオン性多糖類、例えばアラビアガム水溶液の濃度は、通常0.2~20% (w/v) であり、好ましくは2~15% (w/v) である。キトサンとポリアニオン性多糖類、例えばアラビアガムとの使用割合は、重量比で1:2.5~25の範囲であり、好ましくは1:3~17の範囲、特に好ましくは1:4~10の範囲である。キトサンとアラビアガムの使用割合がキトサン1重量に対しアラビアガムが20以上または2以下の場合には本

法によりマイクロカプセルを製造できないことがある。

本コアセルベーション法は通常、室温で行われる。

本発明のマイクロカプセルは、その表面に細孔を有する。孔の数およびその大きさは、ある程度調節できる。この調節は、所記製造法において、pHやキトサンとポリアニオン性多糖類の使用割合を微妙に変化させることにより可能であり、その条件は同様な実験で容易に設定できる。例えば、所記製造法において、芯物質としてソニエード油を用い、1.5% (w/v) キトサン(30cps) 溶液と10% (w/v) アラビアガム水溶液の同重量を小さき孔を有するマイクロカプセルが得られ、pHをやや低め、すなわち3.2~3.5としたときは比較的多数の大きな孔を有するマイクロカプセルが得られる。芯物質が凍状である場合にも上記と同様にして孔の大きさとその数を調節し得る。孔の大きさとその数の調節は目的に応じて行われる。例え

ば、芯物質の速やかな放出が望まれるときは孔を大きくしたり、環状物質の粉末化が望まれるときは環状物質が露出しない程度の小さい孔とすることが行われる。

かくして本発明のマイクロカプセルは、芯物質の速やかな放出、不快な味のマスキング、薬品保護、強剤との配合変化の防止、環状物の粉末化などを可能とする。従って、本発明のマイクロカプセルは、例えば医薬製剤や動物薬、食品、医薬など種々の分野で有用である。本発明のマイクロカプセルの強剤が生分解性であること、および低粘性であることからして本発明のマイクロカプセルは、特に医薬製剤の分野で有用である。このような医薬製剤は、例えば本発明のマイクロカプセルを、必要に応じて他の成分、例えば賦形剤などとともに、ゼラチン製カプセルに充填するとか、錠剤化するとか、顆粒化あるいは固形化するとか、基剤とともに散膏のような外用剤の形にするとか、の方法により製造できる。

次に実施例を挙げて、本発明を更に詳細に説明

する。

実施例 1

結核 30cps のナットン 0.675 g を 10% クエン酸水溶液 45 ml に溶解し、これにソニמיד B 2 g を加えて分散する。400 回転/分の速度で攪拌しつつ 10% アラビアゴム水溶液 45 ml を徐々に加えて懸濁する。このときの pH は 2.4 である。これに攪拌しながら 10% 水酸化ナトリウム水溶液を徐々に添加して pH 2.8 に調整してコアセルベートを形成させた後、水 100 ml を加えてマイクロカプセルを生成させる。生成するマイクロカプセルを機器を通過してソニמידを含有するマイクロカプセル 7.1 g を得る。

このマイクロカプセルについて苦味試験結果ならびに放出試験を行い次表の結果を得る。

(以下余白)

第 1 表

項目	苦味試験	放出試験			
		第 1 液中		水中	
		5 分間後の放出率	75% 前出時間	5 分間後の放出率	75% 前出時間
マイクロカプセル	50 秒	72.7 %	5 分	8.8 %	21 分
ソニמידの粉末	5 秒以内	43.8 %	24 分	43.8 %	24 分

苦味試験：ソニמידとして 100 mg 相当量を口に含むとき、苦味を感じるまでの時間 (秒) を測定する。

放出試験：第 1 改正日本薬局方の放出試験法 (バドル法、同規格：100 mg ml、重量：300 mg) に準じて行う。なおソニמידは吸光度 (284 nm) 法により重量する。

* : 第 1 改正日本薬局方に開示の人工胃液 (pH 1.2)

ン酸水溶液を用いるほかは実施例 1 と同様にしてソニמיד含有マイクロカプセル 7.17 g を得る。ソニמידとして 100 mg 相当量のマイクロカプセルを口に含むとき苦味を感じるまでの時間は約 30 秒である。

実施例 4

下記第 2 表に示す条件のほかは実施例 1 と同様にしてソニמיד含有マイクロカプセルを製造する。

第 2 表

濃	懸濁液の pH	調整した pH 値
10 % クエン酸	2.45	3.40
1 % レーダラリン酸	4.60	2.88
10 % アスコルビン酸	3.40	2.89
5 % コハク酸	3.3	2.60
2.5% 加水	0.48	3.34

実施例 5

ナットン 1 重量部に對して第 3 表に示す重量のアラビアゴムを用いるほかは実施例 1 と同様にして第 3 表の結果を得る。

実施例 2

pH を 3.4 に調整するほかは実施例 1 と同様にしてソニמיד含有マイクロカプセル 4.5 g を得る。本実施例で得られるマイクロカプセルの表面の孔の大きさおよびその数は実施例 1 のマイクロカプセルより大きくて、かつ多い。

実施例 3

10% クエン酸水溶液に代えて 1% レーダラリン

特開昭64-18440 (5)

第 3 表	
アラビアガムの濃度(重量比)	カプセル形成の可否
1	不可
2	不可
3	可
7	可
20	可
30	不可

実施例 6

結晶 15c p のキトサンを用いる場合は実施例 1 と同様にしてゾニמיד含有マイクロカプセル 8.8 g を得る。

実施例 7

1230c p のキトサンを用いる場合は実施例 1 と同様にしてゾニמיד含有マイクロカプセル 0.50 g を得る。

実施例 8

3 c p のキトサンを用いる場合は実施例 1 と同様にしてゾニמיד含有マイクロカプセル 4.85 g を得る。

実施例 9

を形成させる。これに水 100 g を加えてマイクロカプセルを生成させ、噴霧乾燥してトウモロコシ油含有マイクロカプセル 5.91 g を得る。

実施例 13

トウモロコシ油に代えてペルブレンを用いる場合は実施例 12 と同様にしてペルブレン含有マイクロカプセル 5.04 g を得る。

実施例 14

トウモロコシ油に代えてビタミン E を用いる場合は実施例 12 と同様にしてビタミン E 含有マイクロカプセル 8.07 g を得る。

実施例 15

実施例 13 のマイクロカプセル 1 重量部、ステアリン酸マグネシウム 0.02 重量部およびダブリン 0.15 重量部からなる緩衝剤を硬ゼラチンカプセルに充填し、ペルブレン含有カプセル剤を得る。

実施例 16

実施例 1 のマイクロカプセル 1 重量部に対して乳糖 0.3 重量部、結晶セルロース 0.17 重量部を混

ゾニמידに代えて活性炭を用い、pH を 3.7 に調節する場合は実施例 1 と同様にして活性炭含有マイクロカプセル 7.30 g を得る。

実施例 10

ゾニמידに代えてスピロノラクトンを用いる場合は実施例 1 と同様にしてスピロノラクトン含有マイクロカプセル 5.42 g を得る。

実施例 11

ゾニמידに代えてエリスロマイシン ステアレートを用いる場合は実施例 1 と同様にしてエリスロマイシン ステアレート含有マイクロカプセル 0.50 g を得る。

実施例 12

30 c p のキトサン 0.075 g を 10% ケエン酸水溶液 45 ml に溶解し、これにトウモロコシ油 8 g を加えて分散する。400 回転/分の速度で攪拌しつつ、10% アラビアガム水溶液 45 ml を徐々に加えて懸濁する。このときの pH は 2.4 である。これに攪拌しながら 10% 水酸化ナトリウム水溶液を徐々に添加して pH 2.7 とし、コアセルバート

合し、結合剤としてセドロキシプロピルセルロース (HPC-1) 0.03 重量部を使用し、湿式押出造粒法でゾニמיד含有顆粒を得る。

実施例 17

実施例 16 の顆粒 1 重量部にステアリン酸マグネシウム 0.02 重量部を配合し、打錠機でゾニמיד含有錠剤を形成する。

実施例 18

実施例 11 のマイクロカプセル 1 重量部、旋動ベラフィオン 5 重量部および白色ワセリン 45 重量部をよく混練しエリスロマイシン ステアレート含有錠剤を得る。

特許出願人 大日本製薬株式会社
代理人 小島一晃